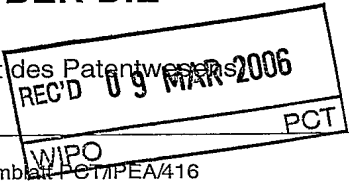




# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts MGK-P01151WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE2005/000550	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29.03.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 27.03.2004
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12Q1/68		
Anmelder KLEIN, Hanns-Georg		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags  25.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  08.03.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Schmitt, A  Tel. +49 89 2399-6574  	

---

**Feld Nr. I Grundlage des Berichts**

---

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
  - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
  - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile**\* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

**Beschreibung, Seiten**

1-20 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-8 eingereicht mit dem Antrag

**Zeichnungen, Blätter**

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

\* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT  
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2005/000550

---

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

1. Feststellung  
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-8  
Nein: Ansprüche  
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 4  
Nein: Ansprüche 1-3, 5-8  
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-8  
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

**siehe Beiblatt**

---

**Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen**

---

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)  
und / oder  
2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**

---

**Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll**

---

**Fortsetzung von Feld Nr. I, Punkt 2:**

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
  - a. Art des Materials
    - ☒ Sequenzprotokoll
    - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
  - b. Form des Materials
    - ☒ in schriftlicher Form
    - ☒ in computerlesbarer Form
  - c. Zeitpunkt der Einreichung
    - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
    - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
    - ☒ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht
    - ☒ bei der Behörde als Änderung eingegangen am 20.07.2005
2. ☒ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1 DOKUMENTE**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 02/44426 A (6. Juni 2002)
- D2: US 2004/053263 A1 (18. März 2004)
- D3: LESAGE SUZANNE ET AL: "CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease." American Journal Of Human Genetics. April 2002, Bd. 70, Nr. 4, Seiten 845-857
- D4: HAMPE J ET AL: "Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study" Lancet, Bd. 359, Nr. 9318, 11. Mai 2002, Seiten 1661-1665
- D5: RAHMAN P ET AL: "CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis." American Journal Of Human Genetics. Sep 2003, Bd. 73, Nr. 3, September 2003, Seiten 677-681
- D6: WO 03/060468 A (24. Juli 2003)
- D7: HOLLER ERNST ET AL: "Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation" BLOOD, Bd. 104, Nr. 3, (1. August 2004; online vorveröffentlicht 15. April 2004) Seiten 889-894, XP002340894

**2 NEUHEIT (Art. 33(2) PCT)**

Der Gegenstand der Ansprüche **1 - 8** scheint im Sinne von Artikel 33(2) PCT gegenüber dem zitierten Stand der Technik neu zu sein.

### **3    ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT (Art. 33(3) PCT)**

#### **3.1   UNABHÄNGIGER ANSPRUCH 1**

- 3.1.1   Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Es offenbart ein Verfahren zur Vorhersage und/oder Diagnose von mit mindestens einem der Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziierten Krankheiten durch Nachweis mindestens eines der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12, Nod2-SNP13 im NOD2/CARD15 Gen, wobei es sich bei der mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziierten Krankheit um Morbus Crohn handelt (vgl. D1: Ansprüche 1-10; Beispiele 9 und 10: Seiten 118-127; Tabellen 2-6).
- 3.1.2   Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von der aus D1 bekannten Methode dadurch, daß es sich bei den mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziierten Krankheiten um Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen, Graft-versus-Host Erkrankungen, Host-versus-Graft-Erkrankungen, Sepsis, Lungenerkrankungen, Lymphom und/oder Leukämie handelt.
- 3.1.3   Der technischer Effekt dieses Unterschieds scheint darin zu bestehen, dass weitere Erkrankungen mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziiert sind.
- 3.1.4   Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit in der Bereitstellung alternativer Krankheiten, die mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziiert sind, gesehen werden.
- 3.1.5   Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung, nämlich die Bereitstellung der Krankheiten Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen, Graft-versus-Host Erkrankungen, Host-versus-Graft-Erkrankungen, Sepsis, Lungenerkrankungen, Lymphom und/oder Leukämie, kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet (Artikel 33(3) PCT):  
Dir vorliegende Anmeldung zeigt, dass die Transplantations-bedingte Sterblichkeit und Graft-versus-Host Erkrankungen mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziiert sind (vgl. Beschreibung, Seiten 16-20), aber nicht, dass Sepsis, Lungenerkrankungen, Lymphom oder Leukämie mit den genannten Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziiert wären. Daher scheint

es, dass die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagenen Krankheiten nicht alle das gestellte Problem, nämlich die Bereitstellung von Krankheiten, die mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziiert sind, lösen, und dass daher der Gegenstand von Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht (Artikel 33(3) PCT).

### 3.2 ABHÄNGIGE ANSPRÜCHE 2, 3 und 5 - 8

Die Ansprüche 2, 3 und 5 - 8, insofern sie von Anspruch 1 abhängen, enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen, da ihre zusätzlichen Merkmale bereits im Stand der Technik offenbart sind (vgl. D1: Beispiele 9 und 10; Abb. 17 c, 23; Tabelle 1; Seite 68, Zeile 23 - Seite 70, Zeile 31).

### 3.3 ABHÄNGIGER ANSPRUCH 4

- 3.3.1 Das Dokument D6 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 4 angesehen. Es offenbart ein Verfahren zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen ("graft versus host disease"), umfassend die Analyse eines oder mehrerer Polymorphismen in einem Gen (Mit promoter: vgl. D6: Ansprüche 1 und 2).
- 3.3.2 Der Gegenstand des Anspruchs 4 unterscheidet sich daher von der bekannten Methode dadurch, daß die Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12 und/oder Nod2-SNP13 im NOD2/CARD15 Gen in einer Probe des Spenders und des Empfängers analysiert werden.
- 3.3.3 Der technische Effekt dieses Unterschieds scheint darin zu bestehen, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen ("graft versus host disease") mit Hilfe von Polymorphismen in einem anderen Gen vorhergesagt werden kann.
- 3.3.4 Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit in der Bereitstellung eines alternativen Gens und Polymorphismen in diesem Gen zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen gesehen werden.
- 3.3.5 Die in Anspruch 4 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung, nämlich

die Verwendung der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12 und/oder Nod2-SNP13 im NOD2/CARD15 Gen zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen, wird aus folgenden Gründen als erfinderisch betrachtet (Artikel 33(3) PCT):

Die Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12 und/oder Nod2-SNP13 im NOD2/CARD15 Gen und eine Korrelation dieser Polymorphismen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens verschiedener entzündlicher Krankheiten, wie zum Beispiel Morbus Crohn (vgl. D1-D4) und psoriatische Arthritis (vgl. D5) sind zwar bereits aus dem Stand der Technik bekannt, der Stand der Technik offenbart jedoch nicht, daß diese Polymorphismen auch zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen herangezogen werden können. Bei derartigen Transplantationsabstoßungsreaktionen handelt es sich zwar, wie bei Morbus Crohn oder psoriatischer Arthritis, um entzündliche Erkrankungen, da es jedoch sehr viele verschiedene entzündliche Erkrankungen gibt, scheint es für den Fachmann aus dem Stand der Technik nicht offensichtlich gewesen zu sein, daß, wenn bei dem Spender oder dem Empfänger einer oder mehrere der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12, Nod2-SNP13 im NOD2/CARD15 Gen vorliegen, die Wahrscheinlichkeit von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen erhöht ist. Daher scheint die in Anspruch 4 der vorliegenden Anmeldung für die genannte Aufgabe vorgeschlagene Lösung auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT) zu beruhen.

#### 3.4 VON ANSPRUCH 4 ABHÄNGIGE ANSPRÜCHE 5 - 8

Die Ansprüche 5 - 8 können, insofern sie von Anspruch 4 abhängen, ebenfalls als erfinderisch betrachtet werden.

#### 4 GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT (Art. 33(4) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1 - 8 der vorliegenden Anmeldung erfüllt die Erfordernisse der gewerblichen Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT).



**Zu Punkt VI**

**Bestimmte angeführte Unterlagen**

- D7: HOLLER ERNST ET AL: "Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation" BLOOD, Bd. 104, Nr. 3, (1. August 2004; online vorveröffentlicht 15. April 2004) Seiten 889-894, XP002340894

DE 05/00550  
24. oktober 2005

## geänderte Patentansprüche zu PCT/DE2005/000550

1. Verfahren zur Vorhersage und/oder Diagnose von mit mindestens einem der Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziierten Krankheiten durch Nachweis mindestens eines der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12, Nod2-SNP13 im NOD2/CARD15 Gen, wobei es sich bei den mit den Polymorphismen 8, 12, 13 im NOD2/CARD15 Gen assoziierten Krankheiten um Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen, Graft-versus-Host-Erkrankungen, Host-versus-Graft-Erkrankungen, Sepsis, Lungenerkrankungen, Lymphom und/oder Leukämie handelt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend die Schritte
  - a) Bereitstellung einer Probe enthaltend das Gen NOD2/CARD15 bzw. NOD2/CARD15-Nukleinsäuren,
  - b) Untersuchung des Gens NOD2/CARD15 auf das Vorliegen mindestens eines der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12, Nod2-SNP13.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, umfassend die Schritte
  - a) Bereitstellung einer Probe enthaltend das Gen NOD2/CARD15,
  - b) Isolation der DNA und/oder RNA aus der Probe,
  - c) Durchführung einer PCR mit für das Gen NOD2/CARD15 spezifischen Primern,
  - d) Untersuchung des Gens NOD2/CARD15 auf das Vorliegen mindestens eines der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12, Nod2-SNP13.
4. Verfahren zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen gemäß eines der vorherigen Ansprüche, umfassend die folgenden Schritte:
  - a) Bereitstellung einer Probe des Spenders enthaltend das Gen NOD2/CARD15 sowie eine Probe des Empfängers enthaltend das Gen NOD2/CARD15,
  - b) Detektion der beiden Proben auf das Vorliegen eines oder mehrerer der Polymorphismen Nod2-SNP8, Nod2-SNP12, Nod2-SNP13.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 – 4, wobei bei dem Verfahren mindestens ein Oligonucleotid bestehend aus mindestens 10 Nucleotiden verwendet wird, wobei das Oligonucleotid eine zum NOD2/CARD15 Gen

23  
2

DE 05/00550

24. Oktober 2005

komplementäre Sequenz hat und das komplementäre Nucleotid zur Mutation SNP8 und/oder SNP12 und/oder die Nucleotidinsertion SNP13 enthält.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Oligonucleotid des weiteren einen Detektionsmarker enthält.
- 10 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 – 6, wobei das Verfahren unter Verwendung von mindestens einem Mikrochip oder Diagnosechip durchgeführt wird, wobei der Mikrochip oder Diagnosechip mindestens ein Oligonucleotid bestehend aus mindestens 10 Nucleotiden enthält, wobei das Oligonucleotid eine zum NOD2/CARD15 Gen komplementäre Sequenz hat und das komplementäre Nucleotid zur Mutation SNP8 und/oder SNP12 und/oder die Nucleotidinsertion SNP13 enthält.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Oligonucleotid des weiteren einen Detektionsmarker enthält.